Aktivera tystade gener - bota cancer?

Helena Dahlén
Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2015
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Är det möjligt att väcka liv i tystade gener och på så sätt stoppa cancercellers okontrollerade celldelning? Kan detta i så fall vara ett effektivt sätt att bota cancer? Det är tanken bakom användningen av demetylerande ämnen vid cancerbehandling. Gener som kontrollerar celldelningen är ofta tystade i cancerceller, om dessa gener aktiveras borde tillväxten av tumörerna att minska. Tanken tycks faktiskt fungera, flera studier har visat att demetylerande ämnen kan minska tillväxten av cancertumörer, även om användningen dessvärre också har vissa negativa biverkningar.

Hur uppstår cancer?

Det krävs i regel flera på varandra följande händelser för att en cell ska börja dela sig okontrollerat och så småningom bilda en tumör. För att undvika tumörbildning har kroppen ett flertal mekanismer som är till för att begränsa celldelningen och se till att DNA-skador repareras. Tumörsuppressorer är proteiner vilkas funktion är att på olika sätt begränsa celldelningen. Om generna som kodar för dessa proteiner inte uttrycks som de ska kan cellen få problem med att begränsa sin celldelning. Detta ökar risken för att tumörer uppstår.

Det finns många orsaker till att en gen inte uttrycks eller kodar för ett protein som inte fungerar. Det kan exempelvis bero på olika typer av mutationer i DNA-sekvensen eller på modifieringar av DNA:t som påverkar genuttrycket. En typ av modifiering av DNA som bland annat kan leda till att gener tystas kallas DNA-metylering. Metylering av DNA innebär att en metylgrupp, d.v.s en kolatom omgiven av tre väteatomer, binds till basen cytosin i DNA-sekvensen. Man har på senare tid sett mycket som tyder på att metylering av DNA påverkar uppkomsten av tumörer. Sambandet mellan DNA-metylering och tumörbildning kan alltså vara viktigt för att framställa en så effektiv cancerbehandling som möjligt.

För många metylgrupper på fel ställe = Gener tystas

Framför en gen finns en kort sekvens som kallas för promotorn. När en gen ska uttryckas binder proteiner till promotorn och denna är alltså avgörande för om genen ska uttryckas eller inte. Om promotorn blir överdrivet metylerad kan proteiner inte längre binda till promotorn på ett framgångsrikt sätt. Detta kan leda till att genen tystas.

Detta innebär att om promotorregionen till gener som kodar för tumörsuppressorer blir överdrivet metylerade kan resultatet bli att genen tystas, vilket på sikt kan resultera i okontrollerad celldelning. Flera studier på cancer i olika vävnader har visat att just detta ofta förekommer i cancerceller; tumörsuppressorgener tenderar att bli tystade på grund av överdriven metylering. Detta väckte frågan om det fanns möjlighet att förhindra metyleringen och därmed få cellerna att återigen kontrollera celldelningen, vilket i så fall skulle kunna stoppa tumörtillväxten.

Hur kan man förhindra metylering av DNA?

De substanser som används för att förhindra metylering av DNA kallas demetylerande ämnen. Det finns flera olika demetylerande ämnen men endast två används i dagsläget inom cancerbehandling; azacitidin och decitabin. Båda används vid behandling av vissa typer av leukemi, främst hos äldre människor. Verkningsmekanismen består i att substanserna inkorporeras i DNA-sekvensen istället för cytosin. Väl inne i DNA-sekvensen kan molekylen förhindra verkan av de enzym som metylerar DNA:t. En viss mängd azacitidin inkorporeras också i RNA-sekvensen där molekylen kan inhibera processen då proteiner bildas, vilket kan leda till celldöd.

Är demetylerande ämnen effektiva som cancerbehandling?

Att besvara om något är effektivt som cancerbehandling är mycket svårt, dels för att cancer ter sig mycket olika beroende på vilken vävnad som drabbas men också eftersom sjukdomen är så pass komplex i sig. Demetylerande ämnen har visat sig minska tillväxten hos cancertumörer i flera studier, men har också ett flertal negativa effekter. En negativ effekt är att substanserna inte bara aktiverar tumörsuppressorgener utan även minskar metyleringen av resten av genomet. Detta gör att genomet blir mer instabilt, vilket i sig kan öka risken för cancer. Att ett ämne som ska bota cancer till viss del också är cancerframkallande är ett ganska stort problem. Forskning pågår för närvarande på hur

demetylerande ämnen bäst kan användas inom cancerterapi och möjligheten att kombinera substanserna med andra läkemedel för cancerbehandling. Oavsett vad slutsatsen så småningom blir är kunskapen om sambandet mellan metylering och cancer en viktig beståndsdel för att försöka finna en lösning till cancerns gåta.

Mer information

Dahlén H. 2015. Verkan av demetylerande ämnen vid cancerbehandling. Självständigt arbete i biologi, Uppsala universitet.